	••			_
·				
		 24	P2337461.0	
ドイフ法界共和		 	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	
		 	<del> </del>	_
1	7	 		



原真 (特許法部3条ただし名) の展定による特許出版) 年 7.月724 日 🌉

特許序录官

·1. 浸明の名称 インドール翡岩体の製法

2. 特許請求の範囲に記載された発明の数 2

#

ドイン全邦共和国リムペツハ・リングシストラーセ 19

アルフレート・ポペラーク (ほか4名) 16 4.

4. 特許出職人

ドイッ22兆共和国マンハイム・ヴァルトホーフ・ザントホーフェル・ストラーセ 112-132 翸 . 住

ペーリンガー・マンハイム・ゲゼルシャフト・ミット・ペシ ユレンクテル・ハフツング

代表者

ドイツ選邦共和国

人 「〒100 .

東京每千代田区九の内3丁日3番1号 新東京ビルデング 電路(216)5031~5番

(0917) 弁領士 ローランド・ゾンデルホフ

# 09 日本国特許庁

# 公開特許公報

①特開昭 50-41880

4. 16 昭50.(1975) 43公開日

49-85041 ②持願昭

昭约.(197夕 2.24 22出願日

未請求 審查請求

(全10頁)

庁内整理番号 7306 44 7043 44

62日本分類 16 E462 30 B4

传作序

48 7.25

がお二種

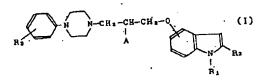
1 Int. Cl? Ca70401/121 AbIK 31/40 AbIK 31/495 C070401/12 .C010295/08 C070209/32

島明の名称

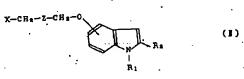
インドール誘導体の製法

特許請求の範囲 2

> 一般式 1: (1)



〔式中 Rz は水素又はアルキル基を表わし、Re は水素、ブルコキシカルポニル基又はカルポ ャンル茄を嵌わし、Reは水素、ハロゲン原子 . 、アルキル基、アルコキシ基又はアルキルメ ルカプト基を表わし、かつAは水業原子又は ドロキジル基を表わす〕のインドール誘導 体並びに製薬学的に観察性の塩を製造するに 当り、自体公知の方法で一般式『



〔式中 Ra 及び Ra は前記のものを表わし、 2 は#:>clo又は> CH-A を表わし(とこ でAは前配のものを扱わす)、かつXは反応 性薬を表わし、その数メはんと一緒になって 酸素原子であつても良い〕の化合物を一般式 **T** :

[式中Rs は前配のものを表わす]の化合物と 反応させ、 2 が善:>(一 0 を表わす場合に は引続を憂元し、女いで Ra ポカルポキシル善 又はアルコキシカルポニル基を表わす場合に は場合によりエステル化、酸化又はエスデル 交換により任意の方法で変換し、こうして符 られる一般式 [の化合物を製薬学的に配容性 の塩に変換することを管敷とする、インドー

ル誘導体の無法。

### (2) 一般式: 1:

〔式中R₁ は水奈又はアルキル基を表わし、R₂ は水奈、アルコキシカルポニル基又はカルポキッル番を表わし、R₂ は水奈、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基又はアルキルメルカプト基を表わし、かつみは水素原子又はヒドロキッル基を表わす〕のインドール誘導体並びに製薬学的に認容性の塩を製造するに当り、自体公知の方法で式Ⅱ:

$$\begin{array}{c}
RO \\
\downarrow \\
R_1
\end{array}$$
(W)

「式中 R1 は水楽又はアルキル基を表わし、 R2 は水素、アルコキシカルポニル-又はカルポキ シル基を表わし、R3 は水素、ハロゲン原子、アルコキシ-又はアルキルメルカブト 基を表わし、かつA は水素原子又はヒドロキ シル基を表わす 〕の新娘インドール調源体、 その製法並びに一般式 I の化合物を含有する製集製剤に関する。

一般式 I の化合物及びその薬学的に 解容性の 塩は塩かな 案性で 卓越 した血 圧峰下作用、従う て抗高血圧性の性質を有する。

世後分 Ri 及び Ri の アルキル基は炭素原子数 1~6、有利に 1~3 個を含む。 アルコキシー、アルコキシカルボニルー及びアルキルメルカフト基のアルキル基は炭素原子数 1~4 個を含有する。 フェニルーピベラジニルーアルコキシー当は有利にインドール環の4~又は5~位にななする。

本発明による、一般式 I の化合物の製法は、 食体公知の方法で 特別 以50-41880 囚 〔式中 Ri 及び Ri は前記のものを扱わす〕の インドール誘導体を式V:

$$X-CH_{B}-Z-CH_{B}-N$$
 N  $R_{A}$  (V)

〔式中 R<sub>8</sub> 、 2 及び X は前尼のものを 扱わす 〕 の化合物と反応させ、 2 が基: > C → O を 妥 わす場合には 引続き 還元し、 次 いで R<sub>8</sub> が カル ポキシル 基又は アルコキシカル ポニル 基を 表 わす場合には 場合により エステル化、 輸化又 はエステル 交換により 任意の方法で 変換し、 とうして 得られる一般式 』 O 化合物を 観楽学 的に 認容性の 塩に変換することを 特徴とする 、インドール誘導体の 額法。

# 5 売明の評細な説明 本発明は一般式 I:

## a) 一般式 1:

「式中 R1 及び R2 は前記のものを扱わし、 Z は基:> C − 0 又は> CH − A を扱わし、その 際 A は前記のものを表わし、かつ X は反応性 基を表わし、その際 X は A と一緒になって職 素原子であっても良い〕の化合物を一般式 II:

[式中 Rs は前記のものを扱わす]の化合物と反応させ、2 が基: > C = 0 を扱わす場合には引続き還元するか、又は

#### b) 式 N:

$$\bigcap_{\mathbf{R}_1} \mathbf{R}_{\mathbf{R}} \qquad \qquad (\mathbf{W})$$

〔式中R,及びReは前記のものを表わす〕を まり:

$$\chi$$
-CH<sub>2</sub>-Z-CH<sub>2</sub>-N N  $R_3$  (V)

「式中 R<sub>3</sub> 、 2 及び X は前配のものを表わす 〕 の化合物と反応させ、かつ 2 が基: > C − 0 を扱わす場合には引続き還元し、次いで R<sub>8</sub>が カルポキシー又はアルコキシカルポニル基を 扱わす場合には場合によりエステル化、酸化 又はエステル交換することにより任意の方法 で実換し、とうして得られる一般式 I の化合 物を集学的に認容性の塩に変換することを特 後とする。

式 1 及び V の化合物中の反応性基 X は特に 酸残器であり、例えばハロゲン化水素膜及び スルホン酸である。

合物!のエスナル交換は公知方法で避難の適当なアルコールと反応させることにより実施する ことができる。

一般式 I の化合物を集学的に安全な塩に変換するにはとれを有利には有機溶剤中で、当堂の無機一又は有機限、例えば塩酸、臭化水素酸、燐酸、硫酸、酢酸、クエン酸と反応させ、もし、くはカルボキシル誘導体の場合にはアルカリー及びアルカリ土頭系列の塩基、アンモニア又は有機でもンで中和する。

医裏の製造のためには、修賀 J を自体公知の 方法で適当な製薬学的散形剤、芳香一、摘味一 及び潜色物質と混合し、例えば錠剤又は類次錠 として加工し、又は相応する助剤の添加下に水 又は油中、例えばオリーブ油中に懸濁又は溶解

次に実施例につき本発明を詳説する。

例 1 <u>5-{2-ヒドロキシー3-(4-(2-メチ</u> ルーフェニル)-ビベラジニル-1]-プロボ は不活性の有機溶剤、例えばアルコール、ロー ブタノール、ジオキサン又はジメチルホルムア ミド中で行なわれる。反応はモル重の反応成分 の混合後室器で放置するか又は加熱することに より実施することができる。

方法 b) による、式 B の化合物と式 V の物質との反応は有利には酸素辨除下に 減受容体の存在で行なう。 しかし式 B のヒドロヤン化合物のア、ルカリ塩を使用することもできる。

場合により実施する話:> C 一 O の 歴元は扭 飲的水素化により又は他の過当な元元前、例え ば弱体の金属水素化物、例えば水素化の表ナト リウムを用いて行なう。しかしながら有利には 公知散媒、例えばアルカリ土類金属散媒、ニッ ケル散鉄を用いる避飲的水素化により常用の溶 剤、例えばアルコール、ジオキサン中で行なう。

・場合により実施される、Ra がアルコキシカル ポニル基を表わけ場合の化合物 I の数化は自体 公知の方法で水性塩蓄又は酸を用いて行なう。 Ri がアルコキシカルポニル基を表わす場合の化

## キャ}ーインドール .

阿機にして5-(2,3-エポキシープロポーシ)-インドール7.09及び1-(2-0 ロルーフェニル)-ヒベラジン7.39から<u>5-</u>
{2-ヒドロキシ<u>-3-[4-(</u>2-0ロルー

フェニル) ーピペラジニルー l) ープロボキシ ) ーインドールが耐点 l 6 5 ~ l 8 6 ℃のマレイン酸塩として得られる(収率: 理論値の 8 5 ま)。

出発物質として使用する5-(2、3-エポキシープロポキシ)インドールは次の様にして製造する:

5-(2,3-エポキシープロポキシ)-1
-メチルーインドールア.5 g 及び1-(2-クロルーフェニル)ーピペラジンア.3 g を アルコール200世中で 5時間 産流加熱する。引使 まアルコールを 祖去し、改造を塩化メチレに 吸収し、かつ塩基性酸化アルミニウム 200 g でクロ 会長に 得られる改造をエーテル、 次 ドレン・カー 1 ー 2 ー クロルーフェニル )ーピペラジニルー1 ]ー ゴロポキシ }ー1ーメチルーインドール(酸点 g 0~9 2 で)8.9 g が得られる。

門様にして5-(2,3-エポキシープロポ キシ)-1-メチルーインドール7.59及び 1-(2-メトキシーフエニル)-ピペラジン 7.19から5-(2-ヒドロキシー3-[4 5-{2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メト キシ-フェニル)・ビベラジニル-1]-ブロ ボキン}-インドール

5-(2,3-エポヤシーフロポヤシ)-インドール7.0gをアルコール200㎡中で1-(2-メトヤシーフエニル)-ビベラジン7.1gと一緒に5時間沸磨かる。次本を性酸化アルミニウム200gで塩化メテレンを用いてクロマトグラフィー処理をする。精製した塩素をイソプロパノール中に吸収し、エーテル性塩酸でリアロパノール中に吸収し、エーテル性塩酸ではする。た酸する5-{2-ヒドロテルのジェルー1]-ブロボヤシ}-インドールのジェルー1]-ブロボヤシ}ーインドールのジェルー1]-ブロボヤシ}ーインのジェルー1]-ブロボヤシ}ーインのジェルー1]-ブロボヤシ}ーインのジェルー1]-ブロボヤシ

`pq 3

- (2-メトキシーフエニル)-ビベラジニル
- 1)-プロポキシ}-1-メチルーインドー
ル (酸点82~85℃)が得られる。収率:理
論値の80%。

出発物質として使用する 5 - (2,3 - エポキシープロポキシ) - 1 - メチルーインドールを、5 - (2,3 - エポキシープロポキシ) ーインドールの製造のための例1の配収と同様にして5 - ヒドロキシー1 - メチルーインドールとエピクロルヒドリンとの反応により製造する。その歐使用する 5 - ヒドロキシー1 - メ・チルーインドール(融点140~142℃)は5 - ペンジルーオキシーインドールのメチル化、引続くパラジウェ/活性炭ー触媒上での接触的水素化による脱ペンジル化により得られる。

5-{2-ヒドロキシ-3-(4-(2-クロ ル-フェニル)-ピベラジニル-1]-プロボ キャ)-インド-ル-2-カルボン酸メチルエ ステル 5-(2,3-エボキシープロボキシ)ーインドールー2ーカルボン酸ーメチルエステルで、4 9及び1-(2-クロルーフエニル)ービベラ ジン5.99をメタノール150世中で4時間加 熱する。次いで溶液を50世に機能し、冷却させる。その駅晶出する化合物を吸引濾過し、かつメタノールー塩化メチレンから再結晶する。 5-(2-ヒドロキシー3-(4-(2-クロルーフエニル)ービベラジニルー1]ープロボ キン)ーインドールー2ーカルボン酸メチルエステル(酸点138~140℃)8.59(壁論 値の64多)が得られる。

同様にして 5 ー (2,3 ー エ ボ キ シー アロ ボ キ シ ) ー インドールー2 ー カル ボン酸 メ チルエス テル 4 ・2 9 及び 1 ー (メト キ シー アエニル ) ー ピ ペラ ジン 3・4 9 か ら 5 ー {2 ー ヒ ドロ キシー3 ー [4 ー (2 ー メト キ シー アエニル ) ー ピ ペラ ジニルー 1 } ー アロ ボ キ シ } ー インドールー2 ー カル ボン酸 メ チルエス テル (酸点 1 6 4 ~ 1 6 6 で ) が 得 られる。 収量:4・8 9 (理

性にする。生じる沈殿物を吸引濾過し、メタノールから再結晶する。 5 - (2 - ヒドロキシー3 - [4 - (2 - メトキシーフェニル) - ピベタジニルー1] - プロポキシ} - インドールー2 - カルボン酸(酸点263~264で)59 (理論値の905)が待られる。

例. 6

- 5 - {2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - (2 - メチ ル-フェニル) - ピペラジニル - 1 ] - プロポ キシ} - 1 - メチル - インドール - 2 - カルポ ン酸メチルエステル

5-(2,3-エポキシープロポキシ)-1
-メテルーインドールー2-カルポン酸メチル
エステル 5.2 g 及び1-(2-メチルーフエニ
ル)-ピペラジン 3.8 g をアルコール 200m
中で 5時間一緒に還流加熱する。引統を溶液を
真空中で蒸発機能し、かつ残盗をアルコールか
6再結晶する。5-{2-ヒドロキシー3-[
4-(2-メチルーフエニル)ーピペラジニル
ー1]-プロポキシ}-1-メチルーインドー

独催の65%)。

出発物質として使用する5-(2,3-エポキシープロポキシ)ーインドールー2ーカルポン康メチルエステルは例1で記載した5-(2,3-エポキシープロポキシ)ーインドールと問機にして5-ヒドロキシーインドールー2ーカルポン酸メチルエステルとエピクロルヒドリンとの反応により製造した。エーテルーリグロインから特結品した化合物は150~152でで解解する。

例 5

5 - {2-ヒドロギシ-3-[4-(2-xト キシ-7エニル)-ピペラジニル-1)-プロ ポキシ} - インド-ル-2-カルポン酸

5-{2-ヒドロキシ-3-(4-(2-メ トキシーフェニル)-ビベラジェル-13-ア ロボキシ}-インドール-2-カルボン酸メチ ルエステル(例4)5.79及び1ドーメタノー ル性苛性ソーダ溶液150mlを2時隔沸騰加熱 する。後縮し、活性炭で処理し、希酢酸で調度

ルー2ーカルポン酸メチルエステル ( 融点 1 2 8 で ) 6 . 5 9 (理論値の 7 5 % ) が得られる。

阿様にして5-(2,3-エボキシープロボ キシ)-1-メチルインドール-2-カルボン 酸メチルエステル3.99及び1-(2-メト キシーフエニル)-ピペラジン39から5-( 2-ヒドロキシー3-(4-(2-メトキシー フエニル)-ピペラジニル-1]-プロボキシ }-1-メチルーインドール-2-カルボン酸 メチルエステル(酸点144~146℃)4.6 9(週輪値の68季)が得られる。

5-(2,3-エポキシープロポキシ)-1
-メチル-インドールー2ーカルポン酸メチルエステル6.59及び1-(2-クロルーフエニル)-ビベラジン59は5-{2-ヒドロキシー3-[4-(2-クロルーフエニル)ービベラジニルー1]-ブロポキシ}-1-メチルーインドールー2ーカルポン酸メチルエステル(酸点132で)6.39(理論値の559)を与まる。

出発物質として使用する5-(2,3-エポャシープロポキシ)-1-メチルーインドールー2ーカルポン酸メチルエステルを、例1で配載した5-(2,3-エポキシープロポキシ)-インドールの製造と同様にして5-ヒドロキシー1-メチルーステルとエピクロルヒドリンとを反応させることにより、製造する。アルコールから再結晶して化合物は90~84で溶解する。

5ーヒドロキシー1ーメチルーインドールー2ーカルボン酸メチルエステル(数点145~146で、メタンールから)は、5ーペンジル・オキシーインドールー2ーカルボン酸メチルエステルのメテル化、引統者バラジウム/活性災ー放鉄上での接触的水素化することによる脱ペンジル化により得る。

例 7

 $\frac{8 - (3 - (4 - (2 - \lambda) + \nu - 7x - \nu)}{- \nu + \nu + \nu - 1] - \nu + \nu - 1}$ 

3

同様にして5-ヒドロキシー1-メナルーインドールー2-カルポン酸メチルエステル8.2 9と1-[4-(.2-メトキシーフエニル)ー ピペラジニルー1]-3-9ロループロペン11 9から5-{3-[4-(2-メトキシーフエ ニル)-ピペラジニルー1]-プロポキシ}-1-メチルーインドールー2-カルポン酸メナ ジオキサン300 W中 5 - ヒドロキシーインドール6.659 と1 - [4-(2-メトキシーフェニル) - ビペラジニルー1] - 3 - クロルーアロペン13.59 の溶液を1 N - 苛性ソーダ 溶液5 8 Wの溶液を1 N - 苛性ソーダ 溶液5 8 Wの溶液を2 N - 苛性ソーダ 溶液 5 8 Wの 2 を 2 中で 蒸発液 2 で 2 で 2 で 2 で 2 で 2 で 2 で 2 で 3 で 2 と 2 で 3 で 2 と 2 で 3 で 3 で 3 で 3 で 3 で 4 を 2 で 3 で 4 で 4 と 6 を 3 が得られる。

例 8

5 - (3 - (4 - フェニル - ピベラジニル - 1 ) - アロボキシ] - 1 - メチルーインドール -2 - カルボン酸メチルエステル

ジメチルボルムアミド100×中 5 ーヒドロ キシー1ーメチルーインドールー2ーカルボン

7

ルエステル10,59 (理論値の60岁)が得 られる。

9

4-{2-ドドウキシ-3-[4-(2-メト キシフェニル)-ピベラジニル-1]-プロポ キシ}-インドール

特朗 1850—4.1880 (7)

4-(2,3-エポヤシブロポキシ)-インドール6.89、1-(2ークロルフェニル)、ビベラジン6.09及びローブタノール26 Wを11時間待動加熱する。其空中で蒸発範囲し、残産をエーテル中に潜かす。これにメタノール25 w中マレイン酸3.69の溶液を少量づつ加える。先ず油道道し、エタノールから再は1つの大変を受到波道にドロヤシー3-(4-(2ークロルフェニル)-ビベラジニルー1]78 は2ークロルフェニル)・ビベラジニルー1]78 じのマレイン酸塩とし、20歳値の70分)。

同様にして4-(2,3-エポキシープロボ キシ)-インドールと1-フエニルピペラジン から<u>4-(2-ヒドロキシー3-(4-フエニ</u> ルピペラジニル-1)-ブロボキシ]-インド -ルが酸点194~196でのマレイン酸塩と して得られ(理験値の495)、4-(2,3 -エポキシープロボキシ)-インドールと1-

同様にしてもっく 2.3 - エポキシープロポ キシ)-インドール-2-カルポン酸エチルエ スナルと1-(2-クロルフエエル)-ヒベラ ジンから融点178℃の 4 - {2 - ビドロキシ - 3 - [ 4 - ( 2 - クロルフェニル ) - ビベラ ジェルー1] - プロポキシ} - インドールー2 - カルポン酸<u>エ</u>チルエス<u>ナ</u>ル ( 遮論値の 6 2 st )が;4-(2,3-エポヤシプロポチジ)-インドールー2ーカルポン酸エチやエステル及 び1-(2-メトキシーフエニル)-ピペラジ ンから散点164~167℃の4~ { 2 - ヒド ロキシー3-[4-(2-メトキシフエニル)・ ーピペラジコルー1]-プロポギン}-インド ールー2ーカルポン酸エチルエステル(理論値 の465)が:4~(2、3~エポキシーブロ ポキシ) - インドールー 2.一カルポン酸エテル エステルと1~(3~ブロムフエニル)~ビベ ラジンから融点134~135℃の4~ {.2 -ヒドロキシー3-(4-(3-プロムフェニル・ )ービベラジニルー1]ープロポキシ}ーイン

(2-メチルフエニル)-ビベラジンから<u>4-</u>
(2-ヒドロキシー3-[4-(2-メチルフ
エニル)-ビベラジニル-1]-ブロボキン]
-インドールが酸点164~165℃のマレイ
ン関塩として得られる(運輸館の665)。
例 11
4-[2-ヒドロキシー3-(4-フエニルー
ビベラジニル-1)-ブロボキシ]-インドー

ルー2ーカルボン酸エチルエステル
4ー(2、3ーエボキシープロボキシ)ーインドールー2ーカルボン酸エチルエステルで、5
9 及び1ーフェニルピペラシン4、89を nープタノール100×4中で2~3時間沸騰加熱する。溶液の冷却後に生じる沈殿物を吸引濾過しエチレングリコールジメチルエーテルから再結晶する。数点177~179℃の4~[2ーヒドロキシー3ー(4ーフエニルピペラジニル・1)ープロポキシ]ーインドールー2ーカルボン酸エチルエステル5、49(理論値の44等)が得られる。

ドールー2-カルポン酸エチルエステル(理論 値の35分)が;4~(2,3~エポキシープ・ ロボキン)-インド-ル-2-カルボン東エチ ルエステルと1-(2-メチルフエニル)-ビ ペラジンガら数点161~162℃の4~ {2 - ヒドロキシー3 - 〔4 - 〔2 - メテルフエニ ル ) - ビベラジニルー 1 ] - プロポキシ} - イ ンドールー2-カルポン酸エチルエステル(理 論値の628)が;4-(2,3-エポキシャ プロポキシ) - 1 - メチル - インドール - 2 -カルポン酸エチルエステルと1-(2-メトキ シフエニル) - ピペラジンからも - {2 - ヒド・・ ロキシー3-(4-(2-メトキシフエニル) - ピペラジニルー1] -- プロポキシ子 - 1 - メ チルーインドールー 2.一カルポン酸エチルエス テルがマレイン酸塩として(理論値の25g)・ (とれは80℃で半酸する);4-(2.3-エポテシープロポキシ) - 11 - n - プロピルー インドールー2レカルポン酸エチルエステルと 1~(2~メトキシフエニル)~ピペラジンか。

ら数点 9 7 ~ 1 0 0 での 4 ~ (2 ~ ヒドロキッ - 3 ~ (4 ~ (2 ~ メトキッフェニル) ~ ピペ タッニルー1) ~ ブロポキッ } ~ 1 ~ n ~ ブロ ビルーインボールー2 ~ カルポン酸エチルエス; テル ( 理論 値の 1 5 考 ) が得られる。

出発物質として使用する4-(2,3-エポキャープロボキャ)-1-メチルーもしくはー 1-ロープロビルーインドールー2-カルポン 殴エチルエステルを4-ヒドロキャー1-メチルーもしくは-1-ロープロビルーインドール -2-カルボン酸エチルエステルとエピクロル ヒドリンとの反応により製造する。

4ーヒドロキシー1ーメチルーインドールー2ーカルボン酸エチルエステル並びに相応する1ーロープロピルー化合物は4ーペンジルオキシーインドールー2ーカルボン酸エチルエステルのメチル化もしくはプロピル化及び引続されランウム/活性炭ー斂薬上での接触的水業化による脱ペンジル化により得られる。

91 12

ッフェニル) - ピペラジニルー1 ) - ブロボキッ) - インドールー2 - カルボン酸 (理論値のの 8 0 ま)が;4 - [2 - ヒドロキッ - 3 - (4 - フェニルピペラジニルー1) - ブロボキッ ] - インドールー2 - カルボン腹エテルエステルから4 - [2 - ヒドロキッ - 3 - (4 - フェニルピペラジニルー1) - ブロボキシ ] - インドールー2 - カルボン酸が融点255~258℃(分解)の水和物として(理論値の50 ≠)得ちれる。

94 13

5 - (2 - ヒドロキシ - 3 - [4 - (2 - メト キシ - フェニル) - ビベラジニル - 1] - ブロ ボキシ} - 1 - プロビル - インドール - 2 - カ

ルポン酸エチルエステル

5 - (2,3-エポキシープロポキシ)-1
- プロピルーインドールー2 - カルポン酸エチルエステル7・19及び1-(2-メトキシーフェニル)-ピペラジン4・69をアルコール120㎡中で4時間沸騰加熱する。アルコール

特限 駅50-418 80(8) 4-{2-ヒドロキシー3-{4-(2-クロ ルフェニル)-ピペタジニルー1]-プロポキ シ}-インドール-2-カルポン酸

何様にしてもー(2ーヒドロギシー3ー(4 - (2ーメトキシフエニル) - ピペラシニルー 1 ) - プロポキシ ) - インドールー2 - カルポ ン膜エチルエステルから165 Cで半酸する<u>4</u> - (2 - ヒドロキシー3 - (4 - (2 - メトキ

の 都去 依 残 液 を 塩 美 性 敷 化 アルミニ ウ ム 1 0 0 g で 塩 化 メチレン を 用 い で タロマト グラフィー 処理をし、引 続き アルコールか ら 再 結晶 する。 融 点 1 0 4 C の 5 ー { 2 ー ヒドロキシー 3 ー { 4 ー ( 2 ー メトキシフェニル ) ー ピ ベ ラ ジ ニ ルー 1 ] ー ブロ ポ キ シ } ー 1 ー ブロ ピ ルー イン ドールー 2 ー カル ポン 酸 エ チルエステル 7 ・ 4 g (理論 値 の 6 4 男 ) が 得 られる。

プロピルとの反応、引続く脱ペンジル化により

1 4 例

5-{2-ヒドロキシー3[4-(2-メチル ・メルカプトーフェニル) - ピペラジニルー1〕 ー,プロポキッ} ーインドール・

例1と同様にしてちっ(2,3-エポキシー プロポキシ) - インドール4 . 7 9 を 1 - ( 2 ーメチルメルカプトーフエニル ) ーピベラジン 8.20と反応させ、得られる塩基をマレイン 酸塩化変換する。アルコールから再結晶してδ + {2-ヒドロキシー3 ( 4-( 2-メチルメ ・ルカプトーフエニル)ーピペラジニルー1)ー プロポチン} ーインドールーマレイネート(数 点181~153℃)が得られる。収率:理論 彼のちるが。

1 5

- 2ーカルポン酸

4 - { 3 - [ 4 - ( 2 - x ) + + > 7 x = n ) -ピペラジニル・1 ) - アロポキシ} - インドー ルー2~カル ポン酸エチルエステル

4 - {3 - (4 - (2 - メトキシフェニル) -ピベラジニルー1]-プロポキ ジーインドール

例18からのエステルで、39及び水酸化ナ トリウムロ、79を水100៧とジオキサン 50 ≥ の混合物中で8時間沸騰加熱する。 存層 クロ マトグラムによればエステルはらはや存在した かつた。ジオキサンを真空中で溜去し、残留す る水相をエーテルで扱量し、活性脱を用いて清 役の後酢酸の緑加により酸性にする。更に奇性 ソーダ潜放に潜かし、かつ酢限で沈澱させて精 質の後、最後に融点180~182℃の4- ( 3-[4-(2-メトキシーフエニル)ーピペ ラジェルー13-アロポキシ}-インドールー. 2ーカルボン酸5.79(理論値の83乗)が 得られる。・

同様にして4ー{3ー{4ー(2ークロルフ エニル ) ーピベラジニルー1 ] ープロポキシ ] - 1 - メチルーインドールー2ーカルポン酸エ チルエステルから融点239℃の4-{3~〔 特四 KISO-41880(9)

4-(3-プロムプロポキシ)ーインドール - 2 - カルポン隙エチルエステル109、1-(2-メトキシーフェニル) - ピペラジン 9.3 9 及びN-エチルツイツプロピルアミン8.0 gをイソプロパノール250×中で3時間沸騰 加熱する。48時間宝温で放置後生じる沈殿物 を吸引連進し、メタノール/水から活性炭の森 加級に再組品する。數点140~142℃の4 - {3-(·4-(2-メトキシフエニル)-ビ ペラジニルー】]ープロポキシ}ーインドール - 2 - カルポン酸エチルエステル11.99(現 論値の90%)が得られる。

出発物質として使用する4-(3-プロムブ ロポキシ)~インドール-2-カルポン映エチ ルエステルは、チーヒドロキシーインドールー 2-カルポン酸エチルエステル(モノナトリウ 1塩として)と1.3.ジプロムプロペンとの 反応により得られる。酸点(イソプロパノール \$6):165~166Co

4- (2-)ロルフェニル) - ピベラジニル-1]ープロポキッ}ー1ーメチルーインドール - 2-カルポン酸が得られる(理論値の80まん

## 6. 添附書類の目録

- . 1 通 明和音点 (1) 通 () 1 通 委任状 **(2**) 1 通 優先権証明書 **(3)**
- 7. 前記以外の発明者、特許出職人または代理人

# (1)発 明 者

住所 ドイン 選邦共和国 ヘンデスペイム・フィヒテンシュトラーも 8

び 氏名 ヴォルフガング・カムベ 住所 ドイフ連邦共和国マンハイム・エス6,35 氏名 マフタス・テイール

() / 出級密查請求

住所 ドイツ連邦共和国マンハイム・フォーゲルスタンク・アイゼン アツヘル・ヴェーク 75 氏名 カール・ディートマン

住所 ドイン連邦共和国ヘムスペッハ・テイルジンテルシュトラー セ 30 氏名 ギスベルト・シュポーネル

# (4)代 現 人

住 所 〒900 沖縄県那頭市上之屋 305章娘のB ・デュクショウキギャラネイネン 中小企業会館301号室

弁護士 ラインハルト・アインゼル

溫